

DERWENT- 2003-168432
ACC-NO:

DERWENT- 200661
WEEK:

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Chinese medicine prepn. for treating coronary heart
disease and angina pectoris and its prepn. process

INVENTOR: GUO, Z; WU, N ; YAN, X

PATENT- TIANJIN TASLY PHARM CO LTD[TIANN] , TIANSHILI PHARM CO
ASSIGNEE: LTD TIANJIN[TIANN]

PRIORITY-DATA: 2002CN-0100879 (February 7, 2002)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
CN 1248702 C	April 5, 2006	N/A	000	A61K 036/185
<u>CN 1375316 A</u>	October 23, 2002	N/A	000	A61K 035/78

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
CN 1248702C	N/A	2002CN-0100879	February 7, 2002
CN 1375316A	N/A	2002CN-0100879	February 7, 2002

INT-CL A61K035/78, A61K036/185 , A61K036/537 , A61P009/00 ,
(IPC): A61P009/10

ABSTRACTED-PUB-NO: CN 1375316A

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - This invention discloses a Chinese medicine for treating coronary disease angina pectoris and it's preparation method. Said medicine comprises (wt.%) Astragalus mongholicus 22.2-66.8%, Saliva

miltiorrhiza Bge 11.6-33.4%, pseudo-ginseng 2.5-13.5% and Jiangxiang 14.5-44.3%. The preparation process includes taking Saliva miltiorrhiza Bge and pseudo-ginseng to make extract paste, taking Astragalus mongholicus to make extract paste, then taking Jiangxiang to make back-flow extraction and collect volatile oil, uniformly mixing said two extract pastes and the volatile oil and proper supplementary material to obtain the invented medicine which has special curative effect to qi-asthenia blood-stasis type coronary disease.

CHOSEN- Dwg.0/0
DRAWING:

TITLE-TERMS: CHINESE MEDICINE PREPARATION TREAT CORONARY HEART
DISEASE ANGINA PREPARATION PROCESS

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-A08; B04-A09; B04-A10; B14-F01D; B14-F02;

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C2003-043998

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/78

A61P 9/10

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02100879.5

[43] 公开日 2002 年 10 月 23 日

[11] 公开号 CN 1375316A

[22] 申请日 2002.2.7 [21] 申请号 02100879.5

[71] 申请人 天津天士力制药股份有限公司

地址 300402 天津市北辰区新宜白大道辽河东路
1 号

[72] 发明人 阎希军 吴迺峰 郭治昕

叶正良 张文生 高 鹏

[74] 专利代理机构 天津市北洋有限责任专利代理事务所

代理人 江镇华

权利要求书 7 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 治疗冠心病心绞痛的中药制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗冠心病心绞痛的中药制剂及其制备方法,它按重量百分比由下列组分组成:黄芪 22.2%~66.8%、丹参 11.6%~33.4%、三七 2.5%~13.5%、降香 14.5%~44.3%。本发明中药制剂的制备方法是:按重量百分比称量出上述原料;取丹参、三七,制成丹参三七浸膏;另取黄芪,制成黄芪浸膏;再取降香,回流提取,收集挥发油;将以上两种浸膏及挥发油和适当辅料混合均匀后,制成本发明的中药制剂。本发明中药制剂对气虚血瘀型的冠心病心绞痛有独特疗效。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种治疗冠心病心绞痛的中药制剂，其特征在于，它是按重量百分比由下列组分组成：

黄芪	22.2%~66.8%，
丹参	11.6%~33.4%，
三七	2.5%~13.5%，
降香	14.5%~44.3%。

2. 根据权利要求1所述的治疗冠心病心绞痛的中药制剂，其特征在于，所述各组分的含量为：

黄芪	30.8%~57.2%，
丹参	15.4%~28.6%，
三七	3.5%~6.5%，
降香	20.6%~38.2%。

3. 根据权利要求2所述的治疗冠心病心绞痛的中药制剂，其特征在于，所述各组分的含量为：

黄芪	44.7%，
丹参	26.7%，
三七	6.3%，
降香	22.3%。

4. 根据权利要求2所述的治疗冠心病心绞痛的中药制剂，其特征在于，所述各组分的含量为：

黄芪	42.2%，
丹参	23.8%，
三七	4.5%，
降香	30.5%。

5. 一种治疗冠心病心绞痛的中药制剂的制备方法，其特征在于，它包括下列步骤：

(1) 按重量百分比称量出下列原料：黄芪 22.2%~66.8%，丹参 11.6%~33.4%，三七 2.5%~13.5%，降香 14.5%~44.3%；

(2) 取经粉碎的丹参、三七，用水煎煮，过滤，滤液浓缩后醇沉，从上清液中回收乙醇，浓缩成浸膏，即丹参三七浸膏；

(3) 另取经粉碎的黄芪，用水煎煮、过滤，滤液浓缩后醇沉，上清液浓缩后再醇沉，从上清液中回收乙醇，浓缩成浸膏，即黄芪浸膏；

(4) 再取降香，加水，回流提取，收集挥发油；

(5) 取上述丹参三七浸膏、黄芪浸膏及挥发油和适当辅料混和均匀后，制成本发明的中药制剂。



说明书

治疗冠心病心绞痛的中药制剂及其制备方法

技术领域

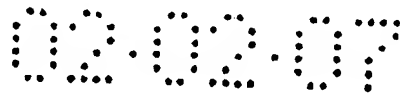
本发明涉及一种医用配制品，更具体地说，涉及一种中药制剂。

背景技术

冠心病是常见病，也是严重危害中老年群体的病种之一。近年来，由于社会的发展，工作、生活、饮食结构及环境等的变化，冠心病患者呈上升趋势。据有关资料统计，中年以上冠心病患者发病率达 2.47%~3.18%。目前治疗冠心病的西药主要是硝酸酯类化合物、 β 受体阻滞剂及钙拮抗剂等，这些药物只能缓解症状，难以治本，且有一定的毒副作用。中药虽然单一靶点的作用强度低于西药，但其多途径、多靶点、动态整体治疗、毒副作用小的特性则远非西药所能及，疗效确切的中成药的综合治疗效应要超过西药。

《灵枢》说：“人年四十，阴气自半”，“六十岁，心气始衰”，随着年龄的增长，心脏功能渐趋减退。心气衰减又易致血行滞缓而留瘀，兼以饮食失节，多啖肥甘，脾失健运，痰浊滋蓄，痰瘀交阻脉道，或劳累感寒，或怫情逆志，血行不畅之势益趋严重。心失所养则痛，瘀滞不通亦痛。可见，气虚血瘀为冠心病的主要病理因素之一，属“本虚标实”，随着人口老龄化，这一证型的患者有增加之趋势。赖真等[湖南中医学院学报，1994，14（3）]报道，冠心病患者存在着不同程度的微循环障碍，表现出管袢畸形，血流缓慢，血球悬浮呈细粒或絮片状，袢顶瘀血、乳头下静脉丛显露等，与正常人比较有明显差异。因虚致瘀，因滞致瘀，虚实不同，微循环变化也呈现明显差异。因虚致瘀者视野欠清晰，管袢模糊，数目减少，长度缩短较气滞血瘀为重；而气滞血瘀者管径增宽，袢顶瘀血，乳头下静脉丛显露等静脉系郁血又较气虚血瘀明显。翟虹燕等[贵阳中医学院学报，1997，19（1）]报道，冠心病气滞血瘀型虽已有明显血液流变学改变，但每搏输出量（SV）、每分输出量（CO）、每搏指数（SI）、心脏指数（CI）、血管外周阻力（RT）均与正常对照组相近（ $P>0.05$ ）。表明其心功能尚未明显受损或处于心功能代偿期，气虚血瘀组 SV、CO、SI、CI 均明显低于正常对照组，RT 明显大于正常对照组（ $P<0.01$ 或 0.05 ）。表明气虚血瘀证型冠心病患者心功能明显受损。可见，无论是传统中医辨证还是现代病理研究，均能找出冠心病气滞血瘀证与气虚血瘀证的差异所在，故在治疗上也应有所差异。

目前治疗冠心病气虚血瘀型的临床处方和中成药很多，例如，由黄芪、党参、当归、丹参、红花组成的益气活血方[祝维峰，山东中医学院学报，1994，18（5）]；由生脉



饮加丹参、黄芪、三七、红花、元胡、山楂组成的丹芪生脉饮，[陈宇春，光明中医，1999，14（5）]；由三七、黄芪、葛根组成的复方三七口服液[方祝元等，中国中医急症，2000，9（6）]；复方丹参注射液（每2ml相当于丹参、降香各2g）和黄芪注射液（每1ml相当于黄芪2g）[陈维琴，四川中医，2001，13（3）]；由黄芪、党参、麦冬、丹参、川芎、降香组成的冠心病基本方[王金荣等，辽宁中医杂志，2001，28（8）]；由丹参、延胡索、黄芪、赤芍、川芎、当归组成的舒心通脉片[王秀娥等，山东中医杂志，1997，16（8）]；由红参、川芎、桂枝组成的参桂胶囊[中国专利，专利号97100028]；由丹参、三七、香附组成的三七丹参片[中国专利，专利号96113176]，等等。以上临床处方和中成药均有一定的不足之处，或偏于益气，或偏于通阳，或偏于活血，或偏重气阴两虚，或剂型较差，临床上未得到全面推广。另外，复方丹参片（中国药典77年版、85年版、95年版和2000年版）应用历史较长，但临床效果不甚理想，起效慢，作用较差。复方丹参滴丸（中国药典2000年版一部，专利申请号01136155.7）由丹参、三七、冰片三味药组成，具有活血化瘀、理气止痛的作用，虽然它对冠心病心绞痛各中医证型均有一定的疗效，但主要还是以气滞血瘀为主。所以，寻找新的有效的治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的药物成为人们积极研究的课题。

发明内容

本发明的目的是克服现有技术中的不足，提供一种能够有效地治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的中药制剂及其制备方法。

本发明通过下述技术方案予以实现。

本发明的中药制剂，是按重量百分比由下列组分组成：

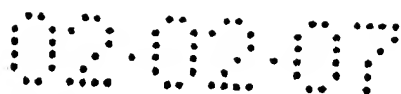
黄芪	22.2%~66.8%，
丹参	11.6%~33.4%，
三七	2.5%~13.5%，
降香	14.5%~44.3%。

本发明的中药制剂，各组分的含量最好为：

黄芪	30.8%~57.2%，
丹参	15.4%~28.6%，
三七	3.5%~6.5%，
降香	20.6%~38.2%。

所述各组分的含量以黄芪44.7%、丹参26.7%、三七6.3%、降香22.3%；或者以黄芪42.2%、丹参23.8%、三七4.5%、降香0.5%为最佳。

本发明的中药制剂的制备方法是：按上述组分的配比称量原料；取经粉碎的丹参、三七药材，水煎煮，滤过，滤液适当浓缩后醇沉，上清液回收乙醇，浓缩成浸膏，即丹参三七浸膏；另取经粉碎的黄芪药材，水煎煮，滤过，滤液适当浓缩后醇沉，上清液适当浓缩后再醇沉，上清液回收乙醇，浓缩成浸膏，即黄芪浸膏；再取降香药材，加水，



回流提取，收集挥发油；将以上两种浸膏及挥发油和辅料混和均匀后，制成本发明的制剂。

本发明的药物制剂可以是任何一种药剂学上所说的剂型，其中优选剂型为滴丸剂。例如，滴丸剂制法：取上述丹参三七浸膏、黄芪浸膏及浸膏总重量 2~5 倍的聚乙二醇-6000，水浴溶化，化匀后，加入降香挥发油，混匀，按常规制滴丸的方法进行制备，即制得滴丸。照常规片剂方法可制成片剂；等等。

本发明的中药制剂，它是在具有肯定疗效的天津天士力制药股份有限公司生产的复方丹参滴丸的基础上进一步改进变化而成，更适用于冠心病心绞痛气虚血瘀证型，它作为老中医的经验秘方已临床应用多年。心气足，经脉畅，始能发挥“血主濡之”的作用。心虚脉瘀，当益气扶其正，化瘀通其滞，气足脉畅，心痛可解。黄芪甘微温，乃补气要药，书载“益元气”，“补诸虚不足”，尤善补脾肺之气。脾为后天之本，营卫之源：肺主一身之气，辅心敷布气血。脾肺得补，可以裕气血，益心气，而收“气行血行”之功。培其元气，固其根本，用之为君。丹参苦微寒，功优活血调血，兼养心血，安神定志。

《纲目》称其“活血，通心包络”，故对解除心脉瘀阻，尤其所长。《纲目》说：“丹参破宿血，补新血，其功大类当归、地黄、芍药”，《本草经疏》也说：“久服利人益气，养血之验也”。一味丹参，功兼四物，通不伐正，补而化瘀，止痛也佳，用之为至。三七甘微苦温，散瘀血而止痛，张锡纯誉其“化瘀血而不伤新血，允为理血妙品”，与丹参合则化瘀止痛力增，用为佐药。气滞血亦瘀，降香辛温，行气解郁，化瘀止痛，气血兼理，又防黄芪补而壅气，和中悦脾，疏通气血，用为佐使。全方通补兼施，补而不滞，通不伤正，共奏益气通脉，活血止痛之功。对气虚血瘀证之胸痹，症见胸闷胸痛，心痛彻背，或引肩臂疼痛，心悸气短，心烦失眠，舌淡白或紫暗或有齿痕及瘀斑，脉沉细或结代者有独特疗效。且仍采用滴丸剂型，保持了滴丸剂快速起效、生物利用度高的作用特点。

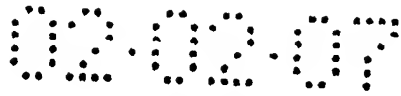
下面的动物实验研究进一步说明了本发明中药制剂的有益效果。

实验例

1、本发明中药制剂对麻醉犬心肌缺血、心肌梗塞的影响

采用心外膜电图标测心肌缺血范围及程度，定量组织学(N-BT 染色法)测定心肌梗塞范围，同时测定冠脉血流量、心肌耗氧量及血清 CK、LDH 和血浆 ET、TXB₂、6-Keto-PGF_{1α} 活性的变化，研究了黄芪丹参滴丸消化道给药对试验性犬急性心肌缺血、心肌梗塞及相关指标的影响。

试验结果表明，本发明中药制剂具有明显改善犬急性心肌缺血和心肌梗塞的作用，减轻由心外膜电图标测的心肌缺血程度(Σ—ST) (与生理盐水对照组比较 $P<0.001$)，明显减小经 N-ST 染色所显示的梗塞区 (与生理盐水对照组比较 $P<0.001$)；显著增加缺血心脏的冠脉血流量 (与生理盐水对照组比较 $P<0.001$)；抑制心肌缺血及心肌梗塞引起的血清乳酸脱氢酶(LDH)的释放 (相对变化率明显低于生理盐水对照组 $P<0.001$)，并对肌



酸磷酸激酶(CK)活性升高有一定抑制作用(相对变化率明显低于生理盐水对照组 $P<0.05$);降低血浆ET水平(与生理盐水对照组比较 $P<0.001$),降低TXB₂水平(与生理盐水对照组比较 $P<0.001$,与复方丹参滴丸比较 $P<0.05$),提高6-Keto-PGF_{1a}/TXB₂的比值(与生理盐水对照组比较 $P<0.001$,与复方丹参滴丸比较 $P<0.05$)。

2、本发明中药制剂对缺血再灌注所致心肌梗塞的影响

以大鼠心肌缺血再灌注损伤模型观察到,本发明中药制剂能够明显减轻心肌损伤程度,心肌梗塞面积缩小(与模型组比较 $P<0.05\sim0.01$),梗塞区重量减轻(与模型组比较 $P<0.05$);并能明显增加超氧化物歧化酶(SOD)活性(与模型组比较 $P<0.01$)。

3、本发明中药制剂对犬心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响

试验观察到了本发明中药制剂对正常麻醉犬心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响。结果显示:本发明中药制剂可明显增加冠脉血流量(与药前及生理盐水对照组比较 $P<0.01\sim0.001$),扩张冠脉血管、增加冠状静脉窦血氧含量(与药前及生理盐水对照组比较 $P<0.05\sim0.001$),降低心肌耗氧指数,改善心肌供血供氧,在不增加左室做功的情况下,增加心脏每搏输出量和心输出量(与药前及生理盐水对照组比较 $P<0.05\sim0.01$),调整心脏顺应性,对心脏血管系统起到调整和改善作用。

4、本发明中药制剂对家兔血小板凝集的影响

试验采用 born 氏比浊法,观察本发明中药制剂对家兔血小板聚集的影响。结果表明:连续7天灌胃给药,本发明中药制剂明显降低花生四烯酸(AA)(与蒸馏水对照组比较 $P<0.05\sim0.01$)和胶原诱导的家兔血小板凝集率(与蒸馏水对照组比较 $P<0.01$)。这表明本发明中药制剂具有抑制血小板凝聚的作用。

5、本发明中药制剂对大鼠体外血栓形成及血液黏度的影响

试验观察黄芪丹参滴丸对大鼠体外血栓形成及血液黏度的影响。结果表明:连续7天灌胃给药,本发明中药制剂明显缩短血栓长度(与蒸馏水对照组比较 $P<0.01$)、明显减轻血栓湿重和干重(与蒸馏水对照组比较 $P<0.05$);显著降低血浆黏度(与蒸馏水对照组比较 $P<0.001$),并明显降低各切变率下的全血黏度(与蒸馏水对照组比较 $P<0.05$)。这表明本发明中药制剂具有抑制血栓形成、降低血浆黏度和全血黏度的作用。

6、本发明中药制剂对家兔高脂血症及动脉粥样硬化的影响

通过给家兔喂饲高胆固醇饲料,建立实验性高脂血症及动脉硬化(AS)模型,观察黄芪丹参滴丸对其影响及作用机制。结果表明:本发明中药制剂明显降低家兔血清TC、TG、LDL-C、VLDL-C浓度及TC/HDL-C比值(与高脂对照组比较 $P<0.05\sim0.001$),明显升高家兔HDL-C浓度(与高脂对照组比较 $P<0.05$),降低家兔主动脉TC含量(与高脂对照组比较 $P<0.05$)、降低肝脏TG含量(与高脂对照组比较 $P<0.05$)、降低肝脏MDA含量(与高脂对照组比较 $P<0.001$)虽然它们均有明显降低作用,对肝脏SOD活性有明显升高作用(与高脂对照组比较 $P<0.01$);此外,本发明中药制剂能明显减少主动脉斑块厚度及泡沫细胞形成量(与高脂对照组比较 $P<0.05$),对主动脉斑块面积有减少趋势。这表明



本发明中药制剂具有调整血脂的作用，同时在一定程度上具有抗脂质过氧化及防治动脉硬化化的作用。

7、本发明中药制剂毒理研究

急性毒性试验：本试验选用昆明种小白鼠作为实验动物，采用灌胃途径给药，观察了本发明中药制剂单次给予动物后的急性毒性反应，并测定了 LD₅₀ 值。结果表明，用 Bliss 法算出 LD₅₀ 为 25.807g / kg，为临床拟用量的 4129 倍。

长期毒性实验：本实验研究采用 SD 大白鼠，以灌胃途径给予供试品本发明中药制剂，每天一次，剂量分别为 100、500 及 2500mg / Kg，连续给药 90 天。结果表明：供试品三种给药方案，未发现药物所致异常，其无毒剂量可达 2500mg / Kg，为临床拟用量的 400 倍。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明做进一步说明，下述各实施例仅用于说明本发明而并非对本发明的限制。

实施例一

取黄芪 86.5g(65.6%)、丹参 21.3g(16.1%)、三七 3.5g(2.7%)、降香 20.6g(15.6%)、辅料聚乙二醇-6000 30g；将经粉碎的丹参、三七，水煎煮 2 次，每次加 7 倍量水，每次 2 小时，合并煎煮液，滤过，滤液浓缩至 900ml，加入 95%乙醇，使醇浓度达到 70%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩成相对密度为 1.32~1.38(50~60℃)的浸膏；

将经粉碎的黄芪，加水煎煮 2 次，每次加 6 倍量水，依次提取 2 小时、1 小时，合并滤液，浓缩至 1500ml 左右时，加 95%乙醇使醇浓度为 60%，静置 12~24 小时，滤过，滤液回收乙醇，浓缩至 400ml 左右时，加 95%乙醇使醇浓度为 80%，静置 12~24 小时，滤过，滤液回收乙醇，浓缩成相对密度为 1.32~1.38(50~60℃)的浸膏；取降香，加 5 倍量水，回流提取 5 小时，收集挥发油；将以上两种浸膏及挥发油和辅料混和均匀后，制成本发明的中药制剂。

若要制成滴丸，可将上述制剂移至滴丸机中，保温 75~85℃，制成 1000 粒滴丸。

实施例二

取黄芪 40.6g(30.0%)、丹参 44.8g(33.1%)、三七 11.2g(8.3%)、降香 38.6g(28.6%)，按常规片剂制备方法制成本发明的中药制剂。

实施例三

取黄芪 77.3g(57.1%)、丹参 22.8g(16.8%)、三七 4.8g(3.6%)、降香 30.5g(22.5%)、辅料聚乙二醇-6000 28g。按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

实施例四

取黄芪 42.3g(31.0%)、丹参 39.2g(28.7%)、三七 8.2g(6.0%)、降香 46.8g(34.3%)、辅料聚乙二醇-6000 25g。按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

02.02.07

实施例五

取黄芪 65.2g(44.7%)、丹参 38.9g(26.7%)、三七 9.3g(6.3%)、降香 32.5g(22.3%)、辅料聚乙二醇-6000 40g。按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

实施例六

取黄芪 56.2g(42.2%)、丹参 32.5g(23.8%)、三七 6.2g(4.5%)、降香 41.6g(30.5%)、辅料聚乙二醇-6000 22g。按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

实施例七

取黄芪 36.5g(31.3%)、丹参 32.4g(27.7%)、三七 6.2g(5.3%)、降香 41.7g(35.7%)、辅料聚乙二醇-6000 22g。按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

实施例八

取黄芪 65.6g(44.5%)、丹参 25.8g(17.5%)、三七 9.5g(6.5%)、降香 46.4g(31.5%)，按常规颗粒剂制备方法制成本发明的中药制剂。

实施例九

取黄芪 35.5g(22.9%)、丹参 50.8g(32.8%)、三七 16.3g(10.5%)、降香 52.3g(33.8%)、辅料聚乙二醇-6000 35g。按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。